

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Nyeri

Menurut IASP (*The International Association Study of Pain*), nyeri adalah pengalaman emosional dan sensorik yang tidak menyenangkan dimana berhubungan dengan kerusakan jaringan baik aktual maupun potensial. Ambang toleransi nyeri pada setiap orang berbeda-beda dan merupakan suatu perasaan subjektif. Nyeri merupakan hasil stimulasi dari reseptor nyeri pada perifer (nosiseptor) yang akan mengirimkan impuls rasa sakit ke otak. Nyeri dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan disebabkan adanya rangsangan mekanis, kimiawi atau fisis, sehingga memicu pelepasan zat-zat tertentu yang disebut mediator nyeri. Mediator nyeri seperti histamin, prostaglandin, serotonin, dan bradikinin serta ion-ion kalium yang akan menyebabkan vasodilatasi dan memperbesar permeabilitas kapiler sehingga terjadi radang dan edema (Tjay & Rahardja, 2007).

Nyeri berdasarkan durasinya dibedakan menjadi nyeri akut dan nyeri kronis. Nyeri akut merupakan nyeri yang lokalisasi dan penyebab nyerinya jelas, umumnya nyeri pembedahan atau berhubungan dengan kerusakan jaringan dan jika kerusakan jaringan membaik maka nyeri hilang. Nyeri akut ini mempunyai proses yang cepat dan terjadinya hanya sebentar (Andarmoyo, 2013). Nyeri kronis timbul secara perlahan dan umumnya berlangsung dalam waktu yang lama lebih dari enam bulan (Hidayat, 2010). Cara yang dapat dilakukan untuk melawan rasa nyeri yaitu menghalangi penyaluran rangsangan di saraf sensoris dengan anestetika lokal, menghalangi terbentuknya rangsangan pada reseptor nyeri perifer dengan analgesik perifer, atau memblokir pusat nyeri di SSP dengan analgetika sentral atau dengan anestetika umum (Tjay & Rahardja, 2007).

2.2. Tinjauan Analgesik

Analgesik merupakan obat yang selektif meredakan rasa sakit atau rasa nyeri dengan menekan fungsi SSP tanpa mempengaruhi kesadaran (Chandra *et al.*, 2016). Analgesik terbagi menjadi dua golongan yaitu analgesik narkotik dan analgesik non-narkotik. Analgesik narkotik atau analgesik opioid merupakan obat yang bekerja di reseptor opioid pada SSP. Obat ini dapat menghilangkan rasa nyeri sedang hingga nyeri berat seperti sesudah operasi atau pasien penyakit kanker (Ikawati, 2011). Contoh dari

obat analgesik narkotik yaitu kodein, morfin, nalokson, metadon, dll. Mekanisme kerja obat golongan ini yang efek analgesiknya dihasilkan akibat dari adanya ikatan antara obat dengan sisi reseptor khas yang berada dalam otak dan spinal cord sehingga dapat menimbulkan efek euforia (perasaan gembira) dan rasa mengantuk (Siswandono, 2016).

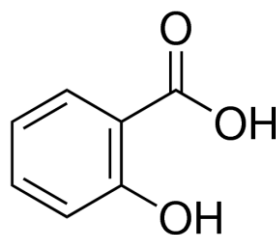
Analgesik non-narkotik atau analgesik perifer merupakan obat yang tidak bersifat narkotik dan bekerja di perifer sehingga tidak mempengaruhi kesadaran serta tidak menimbulkan ketergantungan. Obat ini dapat menghilangkan rasa nyeri ringan sampai nyeri sedang. Selain sebagai obat analgesik, obat ini juga sebagai antipiretik untuk menurunkan demam, dan sebagai anti-inflamasi untuk mengurangi peradangan. Obat yang tergolong sebagai analgesik, antipiretik dan anti-inflamasi disebut obat *Non Steroid Antiinflammatory Drugs* (NSAID) (Tjay & Rahardja, 2007). Mekanisme kerja obat golongan ini yaitu dengan menghambat enzim pada susunan saraf pusat dengan mengkatalisis biosintesis prostaglandin, lalu menginaktivasi mediator nyeri sehingga efek analgesik dapat terjadi (Siswandono, 2016).

2.2.1. Tinjauan Enzim Siklooksigenase

Siklooksigenase atau yang dikenal prostaglandin H sintase merupakan enzim kunci dalam sintesis prostaglandin (PGE). Enzim siklooksigenase (COX) terdapat dalam 2 isoform yang berbeda, yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 diproduksi dan diekspresikan ke berbagai jaringan tubuh, sedangkan COX-2 diinduksi oleh bermacam-macam reaksi inflamasi, akan tetapi tidak ditemukan dalam jaringan tubuh yang normal. Perbedaan inilah yang membuat enzim COX-1 bertanggung jawab terhadap produksi prostaglandin yang berperan dalam proses homeostasis. Sebaliknya, enzim COX-2 mengkatalisis produksi prostaglandin yang akan berperan dalam proses inflamasi (Kumar *et al.*, 2005).

Proses pembentukan COX-2 diawali dengan siklooksigenase (PGH sintase) mendonorkan dua molekul oksigen pada asam arakidonat untuk mensintesis Prostaglandin G (PGG) melalui proses peroksidase yang akan berubah menjadi Prostaglandin H₂ (PGH₂). Perubahan ini akan menyebabkan terbentuknya prostaglandin terutama Prostaglandin E₂ (PGE₂). Prostaglandin E₂ ini berperan dalam proses inflamasi seperti vasodilatasi pembuluh darah, nyeri dan edema (Khan *et al.*, 2007).

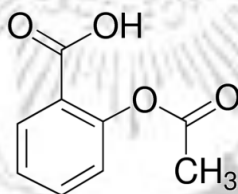
2.2.2. Tinjauan Asam Salisilat



Gambar 2. 1 Struktur Kimia Asam Salisilat

Asam salisilat merupakan obat analgesik non-narkotik yang memiliki rumus molekul $C_7H_6O_3$ dan struktur kimia yang terdapat pada gambar 2.1. Asam salisilat memiliki gugus fungsi fenolik (-OH) sebagai gugus tambahan pada gugus asam karboksilat (PubChem, 2020). Asam salisilat berkhasiat untuk mencegah, menghambat, dan membunuh pertumbuhan jamur serta sebagai bakteriostatik. Asam salisilat ini pada sediaan topikal lebih banyak digunakan untuk infeksi jamur ringan (Tjay & Rahardja, 2007). Disamping itu, asam salisilat dapat mengiritasi mukosa lambung maka tidak dapat digunakan secara oral karena terlalu toksik sehingga banyak digunakan untuk obat luar. Untuk meminimalkan toksisitas tersebut maka dilakukan modifikasi molekul menggunakan turunan asam salisilat (Zumdahl & Susan, 2014).

2.2.3. Tinjauan Asam Asetilsalisilat

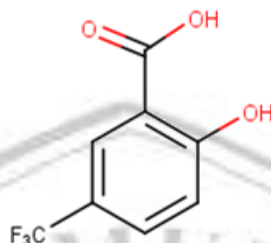


Gambar 2. 2 Struktur Kimia Asam Asetilsalisilat

Turunan asam salisilat yang paling banyak digunakan adalah asam asetilsalisilat dengan nama lain asetosal yang memiliki struktur kimia pada gambar 2.2. Asam asetilsalisilat sebagai anti-inflamasi, analgesik, dan antipiretik dapat terjadi akibat menurunnya produksi dari prostaglandin dan tromboxan (Bilen *et al.*, 2011). Menurunnya produksi prostaglandin dan tromboxan disebabkan karena inaktivasi secara irreversibel enzim siklooksigenase dimana enzim ini berperan dalam mensintesis prostaglandin dan tromboxan. Asam asetilsalisilat merupakan agen asetilasi dengan gugus asetil yang akan berikatan dengan residu serin pada sisi aktif enzim siklooksigenase yang selanjutnya berakibat terjadinya hambatan pada sintesis prostaglandin. Pada asam asetilsalisilat penghambatan prostaglandin dapat

menyebabkan efek yang buruk pada mukosa gastrointestinal, aliran darah ginjal, dan hemostasis tubuh yang mengakibatkan terbatasnya penggunaan asam asetilsalisilat saat ini (McEvoy, 2008).

2.2.4. Tinjauan 5-trifluorometil Asam Salisilat



Gambar 2. 3 Struktur Kimia 5-trifluorometil Asam Salisilat

Senyawa 5-trifluorometil asam salisilat mempunyai struktur seperti pada gambar 2.3. Gugus trifluorometil diposisi 5 pada 5-trifluorometil asam salisilat dapat meningkatkan kelarutan pada membran karena senyawa ini menghasilkan senyawa yang bersifat lipofilik. 5-trifluorometil asam salisilat ini mempunyai struktur yang hampir mirip dengan asam asetilsalisilat dikarenakan kedua senyawa tersebut merupakan senyawa ester (Sigma Aldrich, 2020).

2.3. Tinjauan Pengembangan Obat (*Drug Design*)

Pengembangan obat baru merupakan suatu proses yang sangat panjang, kompleks serta membutuhkan biaya besar dan waktu yang cukup lama. Untuk meningkatkan efisiensi dalam proses pengembangan obat dapat dilakukan pendekatan secara komputasi atau sering disebut CADD (*computer aided drug design*). Pendekatan CADD terbagi menjadi dua jenis yaitu *Structure-Based Drug Design* (SBDD) dan *Ligand-Based Drug Design* (LBDD). SBDD merupakan rancangan obat secara langsung yang struktur molekul aktifnya belum diketahui dan yang telah diperoleh reseptor target yang diinginkan, sedangkan LBDD merupakan rancangan obat secara tidak langsung yang telah diketahui struktur molekul aktif dan juga reseptornya (Siswandono, 2016).

SBDD merupakan desain obat dengan menggunakan struktur 3D dari target obat yang prinsipnya saling melengkapi antara ligan dan makromolekul yang dapat digambarkan seperti gembok dan kunci. SBDD mengupayakan untuk memberi gambaran perhitungan energi interaksi antara ligan pada target yang telah diketahui strukturnya. Secara umum digunakan pada suatu protein target dengan resolusi tinggi

dan data yang cukup lengkap (Sliwoski *et al.*, 2014). SBDD dilakukan bila tidak terdapat struktur 3D dari protein target atau bila diharuskan untuk mencari kesimpulan hubungan struktur aktivitas. Metode ini menggunakan model farmakofor untuk menemukan kandidat obat. Prinsip dari metode ini yaitu merancang molekul-molekul yang dapat masuk dalam lubang (*cavity*) pada sisi reseptor dan dapat berinteraksi dengan reseptor (target biologis) dengan serasi (Siswandono, 2016).

LBDD merupakan desain obat yang tidak menggunakan struktur target obat dan menggunakan sekumpulan senyawa aktif dengan struktur yang berbeda dan aktivitas biologis tertentu untuk membangun model hubungan struktur aktivitas yang selanjutnya digunakan untuk prediksi potensi senyawa baru (Arba, 2019). LBDD bertujuan untuk mencari gugus-gugus yang bertanggung jawab terhadap aktivitasnya serta mempunyai sifat lipofilik, elektronik, dan sterik (Siswandono, 2016).

2.3.1. Tinjauan Pendekatan Topliss

Model pendekatan Topliss adalah cara modifikasi senyawa kimia dengan memasukkan gugus-gugus yang memiliki sifat lipofilik, elektronik dan sterik, pada posisi tertentu dari struktur senyawa penuntun, dengan prediksi akan menghasilkan senyawa yang mempunyai aktivitas lebih tinggi, sama atau lebih rendah dibandingkan aktivitas senyawa penuntun, dan dicari jalur sintesis yang paling menguntungkan (Siswandono, 2016).

Model pendekatan Topliss dikelompokkan menjadi dua yaitu modifikasi struktur pada cincin aromatik dan pada rantai samping gugus alkil. Modifikasi pada struktur cincin aromatik berfokus pada sifat lipofilik, $(+)\pi$ atau $(-)\pi$ dan sifat elektronik, $(+)\sigma$ atau $(-)\sigma$ yang berasal dari substituen yang dimasukkan dalam struktur penuntun. Pada modifikasi rantai samping perubahan aktivitas dipengaruhi oleh sifat lipofilik (π), elektronik (σ) dan sterik (E_s) substituen (Siswandono, 2016).

2.4. Tinjauan Farmakodinamika

Farmakodinamika merupakan cabang dari ilmu farmakologi yang mempelajari efek fisiologi dan biokimiawi, serta mekanisme kerja obat. Farmakodinamika bertujuan untuk meneliti efek utama obat, mengetahui interaksi obat dengan sel, dan mengetahui urutan peristiwa serta spektrum efek dan respons yang terjadi (Noviani & Nurilawati, 2017).

2.4.1. Tinjauan Interaksi Ligan dan Reseptor

Ligan merupakan zat yang akan membentuk kompleks dengan biomolekul seperti protein untuk menjalankan aktivitas biologisnya. Reseptor merupakan suatu makromolekul seluler yang secara spesifik dan langsung berikatan dengan ligan untuk memicu proses biokimiawi antara dan di dalam sel yang akhirnya menimbulkan efek. Reseptor berfungsi untuk mengenal dan mengikat suatu ligan dengan spesifisitas tinggi lalu meneruskan sinyal ke dalam sel melalui perubahan permeabilitas membran, pembentukan *second messenger*, dan mempengaruhi transkripsi gen (Ikawati, 2018).

Dalam melakukan fungsinya, reseptor terbagi menjadi dua jenis yaitu reseptor agonis dan antagonis. Reseptor agonis merupakan ligan yang berikatan dengan reseptor untuk menghasilkan efek maksimum, sedangkan reseptor antagonis merupakan ligan yang berikatan dengan reseptor tanpa menimbulkan efek. Ligan agonis mempunyai afinitas (kemampuan berikatan) dengan reseptor dan efikasi (kemampuan menghasilkan efek), sedangkan ligan antagonis mempunyai afinitas tetapi tidak mempunyai efikasi (Ikawati, 2018).

Aktivasi reseptor oleh suatu ligan diikuti oleh respon fisiologi yang melibatkan *second messenger*. Ikatan suatu ligan dengan reseptornya tergantung pada kesesuaian kedua molekul tersebut. Semakin sesuai dan semakin besar afinitasnya maka akan semakin kuat interaksi yang terbentuk. Ikatan antara ligan dan reseptor mempunyai spesifisitas, yaitu suatu ligan dapat mengikat satu tipe reseptor tertentu. Jika suatu ligan dapat berikatan dengan beberapa tipe reseptor maka ligan dinyatakan kurang spesifik. Spesifisitas ini dibagi menjadi dua tipe yakni berifat kimiawi dan biologis. Spesifisitas kimiawi berarti perubahan struktur kima dapat menyebabkan perbedaan kekuatan ikatan (*binding energy*) hingga akhirnya mempengaruhi efek farmakologinya. Spesifisitas biologis merupakan efek yang dihasilkan oleh interaksi antara ligan dengan reseptor yang sama, yang kekuatannya dapat berbeda bila terdapat pada jaringan yang berbeda (Ikawati, 2018). Interaksi ligan dan reseptor berkaitan dengan ikatan kimia yaitu ikatan kovalen, ikatan hidrogen, ikatan *van der waal's*, ikatan ionik (elektrostatik), ikatan dipol-dipol, dan ikatan transfer muatan (Young, 2009).

2.4.2. Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen merupakan ikatan kimia paling kuat yang terbentuk apabila ada dua buah atom yang saling menggunakan sepasang elektron secara bersamaan. Pada suhu normal, dengan adanya ikatan yang kuat akan menyebabkan ikatan memiliki sifat

irreversibel dan jika ada pengaruh dari katalisator enzim tertentu maka ikatan dapat dipecah. Interaksi obat dan reseptor dengan ikatan kovalen akan mendapatkan hasil kompleks yang lumayan stabil dimana sifat tersebut digunakan untuk tujuan pengobatan tertentu (Siswandono, 2016).

2.4.3. Ikatan Ionik

Ikatan ionik merupakan ikatan yang terbentuk jika ada daya tarik-menarik elektrostatik yang dilakukan oleh ion-ion yang muatannya berlawanan. Jika jarak antara ion-ion makin jauh maka kekuatan tarik-menarik akan makin berkurang dan berkurangnya kekuatan tarik-menarik ini berbanding terbalik dengan jaraknya (Siswandono, 2016). Ikatan ionik dibentuk dengan cara memberikan satu atau lebih elektron terluar dari satu atom ke atom yang lain (Riswiyanto, 2015).

2.4.4. Ikatan Ion-dipol dan Dipol-dipol

Ikatan dipol merupakan ikatan dengan perbedaan keelektronegatifan atom C dengan atom yang lain seperti O dan N yang akan membentuk distribusi elektron tidak simetrik yang mampu membentuk ikatan dengan ion atau dipol lainnya, baik yang mempunyai daerah kerapatan elektron tinggi maupun rendah. Ikatan ion-dipol merupakan dipol yang terbentuk di dalam molekul obat yang dapat berinteraksi dengan ion, sedangkan ikatan dipol-dipol merupakan dipol yang terbentuk di dalam molekul obat yang dapat berinteraksi dengan dipol lain yang bermuatan berlawanan dan terdapat pada reseptor. Muatan dipol lebih lemah dibanding muatan suatu ion. Oleh karena itu, ikatan dipol-dipol lebih lemah dari pada ikatan ion-dipol (Siswandono, 2016).

2.4.5. Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen merupakan gaya tarik-menarik antara atom hidrogen dengan atom yang bersifat elektronegatif dan mempunyai sepasang elektron bebas dengan oktet lengkap (F, O, N). Dalam senyawa hidrogen terdapat gaya antar molekul yang relatif kuat dengan unsur-unsur yang memiliki keelektronegatifan besar, yaitu oksigen (O), nitrogen (N), dan fluorin (F). Hal ini karena senyawa-senyawa tersebut mempunyai titik didih sangat tinggi dibanding dengan senyawa lain yang sejenis. Dikarenakan akan memperbesar gaya antar molekul maka titik didih akan meningkat bersamaan dengan penambahan massa molekul relatif. Zat yang mempunyai ikatan hidrogen juga akan

mempunyai titik didih dan titik cair yang relatif tinggi, maka dari itu ikatan hidrogen jauh lebih kuat daripada gaya Van der Waals (Purba, 2007).

Interaksi hidrogen merupakan bentuk silindris yang simetris dan cenderung lebih terarah membentuk ikatan antara donor, hidrogen, dan atom akseptor. Interaksi hidrogen lebih spesifik dibandingkan dengan interaksi Van der Waals, karena pada interaksi hidrogen membutuhkan keberadaan donor hidrogen dan kelompok akseptor (Garrett & Grisham, 2012). Ikatan hidrogen terdapat dua tipe yaitu ikatan hidrogen intermolekul yang terjadi antar molekul satu dengan molekul lainnya dan ikatan hidrogen intramolekul yang terjadi dalam satu molekul. Diantara keduanya jika dibandingkan dari segi kekuatan ikatan hidrogen maka intramolekul lebih kuat. Ikatan hidrogen cukup penting untuk aktivitas biologis senyawa contohnya pada metil salisilat untuk menjaga integritas struktur DNA (Siswandono, 2016).

2.4.6. Ikatan Van der Waal's

Ikatan Van der Waal's merupakan ikatan dengan kekuatan tarik-menarik antar molekul atau atom yang tidak bermuatan, dan letaknya berdekatan. Ikatan ini terjadi karena sifat kepolaran molekul atom. Ikatan ini terlibat pada interaksi cincin benzene dengan daerah bidang datar reseptor dan pada interaksi rantai hidrokarbon dengan makromolekul atau reseptor (Siswandono, 2016).

2.4.7. Ikatan Hidrofobik

Ikatan hidrofobik merupakan ikatan yang terjadi pada proses penggabungan daerah non polar reseptor biologis dan daerah non polar molekul obat. Daerah non polar molekul obat yang tidak larut dalam air dan molekul-molekul air di sekelilingnya akan bergabung melalui ikatan hidrogen membentuk struktur *quasi-crystalline* (icebergs) (Siswandono, 2016).

Apabila kedua daerah non polar seperti gugus hidrokarbon molekul obat dan daerah non polar reseptor bersama-sama berada dalam lingkungan air, maka akan mengalami suatu penekanan sehingga jumlah molekul air yang kontak dengan daerah-daerah non polar tersebut menjadi berkurang. Maka dari itu, struktur *quasi-crystalline* akan pecah menghasilkan peningkatan entropi yang digunakan untuk isolasi struktur non polar. Peningkatan energi bebas ini dapat menstabilkan molekul air sehingga tidak kontak dengan daerah non polar. Penggabungan inilah yang disebut ikatan hidrofobik (Siswandono, 2016).

2.4.8. Transfer Muatan

Transfer muatan merupakan kompleks yang terbentuk antara dua molekul dengan ikatan hidrogen yang distabilkan melalui daya tarik-menarik elektrostatis antara molekul akseptor elektron dan molekul donor elektron. Terdapat dua macam kompleks transfer muatan yaitu senyawa yang berfungsi sebagai akseptor elektron dan sebagai donor elektron. Melalui transfer muatan, gugus protein atau asam amino dari makromolekul sistem biologis yang bekerja sebagai komponen reseptor akan dapat membentuk kompleks yaitu sebagai akseptor elektron, sebagai donor elektron serta sebagai akseptor dan donor elektron (Siswandono, 2016).

2.5. Tinjauan Uji *In Silico*

Uji *in silico* merupakan suatu upaya pendekatan keadaan nyata ke dalam simulasi komputer menggunakan *software* atau program aplikasi tertentu (Suharna, 2012). Uji *in silico* lebih banyak dipilih daripada metode lain seperti *in vitro* dan *in vivo* karena uji *in silico* dapat memprediksi dan memberikan hipotesis tentang aktivitas ligan atau senyawa dimana pada proses *in vitro* dan *in vivo* sulit untuk menjelaskan terjadinya mekanisme ligan dan target secara sederhana. Uji *in silico* dengan prinsip dasar yaitu melakukan penambatan suatu senyawa obat atau ligan terhadap target yang berupa makromolekul. Uji *in silico* ini dalam upaya pengembangan obat bertujuan untuk optimasi bentuk senyawa dari suatu obat dan menggambarkan mekanisme obat terhadap targetnya (Noori & Spanagel, 2013).

2.6. Tinjauan Molecular Docking

Molecular docking adalah bagian dari ilmu kimia yang digunakan untuk mengetahui dan mengevaluasi sifat molekul dan struktur secara komputasi modern serta grafik molekul dengan teknik visualisasi 3D (Siswandono, 2016). Dalam bidang kimia dan biologi komputasional *molecular docking* ini banyak digunakan untuk mempelajari sifat molekul dari sistem terkecil (obat) sampai molekul biologis yang besar, serta proses interaksi aksi obat pada tingkat molekul dan atom melalui simulasi proses interaksi obat-reseptor dengan bantuan komputer (Hinchliffe, 2008).

Molecular docking merupakan proses interaksi yang terjadi dari suatu kompleks molekul antara ligan (molekul kecil) dengan sisi aktif makromolekul protein (reseptor). Interaksi kompleks molekul tersebut dilakukan peninjauan untuk mencapai kestabilan. *Molecular docking* ini bertujuan untuk pemodelan struktur dengan akurat dan mendapat

prediksi aktivitas dengan tepat. Dalam *molecular docking* terdapat dua aspek yaitu penggunaan algoritma dan fungsi skor. Algoritma ini berfungsi untuk mengidentifikasi energi yang dihasilkan dari konformasi molekuler dan kemudian mencari konformasi yang memiliki energi bebas paling rendah dalam sistem. *Molecular docking* juga digunakan untuk memperoleh nilai energi ikatan konformasi yang paling rendah dengan afinitas yang paling tinggi (Kroemer, 2007).

Pada proses *molecular docking* terdapat metode validasi yang digunakan dengan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) (Marcou & Rognan, 2007). Metode dikatakan valid apabila diperoleh nilai $RMSD \leq 2\text{\AA}$. Nilai RMSD tersebut menunjukkan kemiripan dua buah struktur dan keakuratan perhitungan (Ferwadi *et al.*, 2017). Kemiripan ini berdasarkan perbedaan dari jarak atom sejenis (Ruswanto, 2015). Struktur yang sangat mirip dengan struktur hasil *molecular docking* yaitu struktur yang mempunyai energi paling kecil (Prasojo *et al.*, 2010).

2.7. Tinjauan Farmakokinetika

Farmakokinetika merupakan ilmu yang mempelajari proses pergerakan obat di dalam tubuh mulai dari absorpsi atau penyerapan obat, distribusi atau penyebaran obat, metabolisme atau mekanisme kerja obat, dan ekskresi atau pengeluaran obat. Oleh karena itu, farmakokinetika adalah ilmu yang mempelajari pengaruh tubuh terhadap suatu obat (Noviani & Nurilawati, 2017).

2.7.1. Tinjauan Hukum lima Lipinski

Menurut Lipinski *et al.* (1997), obat yang aktif secara oral tidak mempunyai lebih dari satu pelanggaran hukum lima Lipinski yaitu berat molekul kurang dari lima ratus, nilai koefisien partisi (Log P) tidak lebih besar dari lima, donor ikatan hidrogen tidak lebih dari lima (jumlah total ikatan nitrogen-hidrogen dan oksigen-hidrogen), dan akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari sepuluh (semua atom nitrogen atau oksigen). Dikarenakan semua nilainya berkelipatan angka lima maka disebut sebagai hukum lima Lipinski. Hukum lima Lipinski digunakan untuk menunjukkan bahwa senyawa yang diuji mudah diabsorpsi dan memiliki permeabilitas yang baik. Prediksi sifat fisikokimia terdiri dari berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi (Log P), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), dan *Hydrogen Bond Donors* (HBD) (Kesuma *et al.*, 2018).

2.7.2. Absorbsi

Absorpsi merupakan proses masuknya obat dari tempat diberikan obat hingga masuk ke sirkulasi darah. Absorpsi obat mencakup proses obat dari awal obat masuk ke dalam tubuh hingga masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Tempat pemberian obat dapat melalui saluran cerna (mulut hingga dengan rektum), kulit, paru, otot, dan lain-lain. Absorpsi obat tergantung pada cara pemberiannya, misalnya pada pemberian secara oral sebagian besar diabsorpsi di usus halus karena usus halus memiliki permukaan absorpsi yang sangat luas (Gunawan *et al.*, 2007).

2.7.3. Distribusi

Distribusi merupakan proses obat disalurkan dari sirkulasi sistemik ke cairan tubuh dan jaringan. Faktor-faktor yang mempengaruhi distribusi obat yaitu aliran darah, efek pengikatan dengan protein, dan afinitas atau kekuatan penggabungan terhadap jaringan. Obat yang didistribusi di dalam plasma, sebagian besar akan berikatan dengan protein terutama albumin dengan persentase yang berbeda-beda. Berdasarkan penyebarannya di dalam tubuh, distribusi obat dibedakan dalam dua fase. Distribusi fase pertama terjadi segera setelah penyerapan, yaitu ke organ yang perfusinya sangat baik contohnya hati, jantung, dan otak. Lalu distribusi fase kedua jauh lebih luas mencakup jaringan yang perfusinya tidak sebaik organ pada fase pertama contohnya kulit, otot, dan jaringan lemak (Gunawan *et al.*, 2007).

2.7.4. Metabolisme

Sebelum dikeluarkan dari tubuh, obat mengalami proses metabolisme (biotransformasi). Metabolisme merupakan proses perubahan struktur kimia obat yang terjadi dalam tubuh dan dikatalisis oleh enzim. Umumnya metabolisme obat terjadi di hati, yaitu di membran retikulum endoplasma (mikrosom) dan di sitosol. Metabolisme obat dilakukan dengan mengubah obat yang nonpolar (larut lemak) menjadi polar (larut air) sehingga dapat diekskresi melalui ginjal atau empedu. Dengan perubahan ini obat aktif umumnya diubah menjadi inaktif, tetapi sebagian dapat berubah menjadi lebih aktif, kurang aktif, atau menjadi toksik. Pada umumnya obat menjadi inaktif, sehingga biotransformasi sangat berperan dalam mengakhiri kerja obat (Gunawan *et al.*, 2007).

2.7.5. Ekskresi

Ekskresi merupakan proses pengeluaran zat sisa metabolisme tubuh. Zat hasil metabolisme yang tidak diperlukan oleh tubuh akan dikeluarkan melalui alat ekskresi yang terdiri dari ginjal, kulit, hati, dan paru-paru. Organ terpenting untuk ekskresi obat adalah ginjal. Obat diekskresi melalui ginjal dalam bentuk utuh maupun bentuk metabolitnya. Ekskresi melalui ginjal melibatkan tiga proses, yaitu filtrasi glomerulus, sekresi aktif di tubulus, dan reabsorpsi pasif di sepanjang tubulus. Obat yang berikatan dengan protein tidak dapat difiltrasi oleh ginjal, sedangkan obat yang dilepaskan ikatannya dengan protein akan menjadi obat bebas dan akhirnya akan diekskresikan melalui urin. Selain ginjal, untuk ekskresi obat dapat melalui empedu yang masuk ke dalam usus dan dikeluarkan bersama feses (Gunawan *et al.*, 2007).

2.7.6. Uji Toksisitas

Toksisitas adalah suatu keadaan yang menandakan adanya efek toksik atau beracun yang terdapat pada suatu bahan sebagai sediaan dosis tunggal atau campuran. Uji toksisitas merupakan suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk mendapatkan data dosis-respon yang khas dari sediaan uji. Data yang didapatkan bisa digunakan untuk menentukan dosis penggunaan yang aman pada manusia. Secara umum uji toksisitas terbagi menjadi uji toksisitas jangka pendek/akut, dan uji toksisitas jangka panjang. Uji toksisitas akut digunakan untuk mendapatkan informasi tentang penyebab kematian, urutan proses kematian, gejala keracunan, dan rentang dosis yang mematikan untuk hewan uji. Uji toksisitas akut ini memiliki efek merugikan yang timbul segera setelah pemberian suatu bahan sebagai dosis tunggal maupun dosis berulang yang diberikan pada 24 jam (Donatus, 2005).

2.8. Tinjauan Perangkat Lunak

2.8.1. Autodock

Autodock merupakan alat untuk menambatkan suatu molekul secara otomatis. Program *Autodock* dikembangkan untuk memprediksi interaksi antara molekul kecil dengan makromolekul (target). Didasarkan atas masalah-masalah yang timbul pada saat merancang komponen bioaktif, terutama untuk merancang obat menggunakan komputer. *Autodock* terdiri atas dua program utama yaitu *Autodock* yang digunakan untuk proses penambatan ligan ke protein target dan *Autogrid* yang digunakan untuk

menghitung seberapa besar energi yang dihasilkan ketika ligan tersebut telah selesai ditambahkan (Zuchrian, 2010).

Autodock Vina adalah sebuah program baru untuk *virtual screening* senyawa dan untuk melakukan *molecular docking*. *Autodock Vina* digunakan secara luas untuk berbagai macam keperluan yang bertujuan untuk memprediksi konformasi ikatan dan afinitas dari senyawa ligan dengan targetnya (reseptor) (Muchtaridi *et al.*, 2018). Kemampuan dari *Autodock Vina* ini merupakan pengembangan dari *Autodock* dimana dari segi penampilan hingga visualisasi senyawa mempunyai kemiripan dengan *Autodock*. *Autodock Vina* tidak mempunyai batas dalam hal jumlah atom maksimum dan ukuran maksimum *grid map*. Sebagai aplikasi pengembangan, *Autodock Vina* mempunyai kelebihan tersendiri yang untuk menghemat waktu *docking* senyawa terhadap target terdapat pemetaan struktur menggunakan autogrid secara cepat dan otomatis (Trott & Olson, 2010).

2.8.2. Avogadro

Avogadro mulai dikembangkan pada tahun 2006 yang bersifat gratis dan digunakan sebagai aplikasi pembuatan struktur 3D. Seiring berjalannya waktu penggunaan aplikasi ini makin banyak diminati karena mempunyai kelebihan yaitu dapat dipahami dengan mudah oleh berbagai kalangan baik pelajar maupun pengajar untuk menjelaskan proses *molecular docking*. Selain dapat membentuk struktur kimia secara 3D, kelebihan lain dari aplikasi ini juga dapat membuat bentuk paling stabil dari suatu struktur sehingga memudahkan mendapat data yang valid saat senyawa uji dilakukan *docking* pada reseptor target. Pemanfaatan aplikasi ini salah satunya untuk membantu aplikasi *Autodock* dalam menemukan struktur geometri paling stabil dari suatu struktur kimia sebelum dilakukan *docking* senyawa terhadap targetnya (Hanwell *et al.*, 2012).

2.8.3. pkCSM

pkCSM merupakan metode untuk memprediksi dan mengoptimalkan sifat farmakokinetik dan sifat toksisitas menggunakan pendekatan tanda berbasis grafik. pkCSM memiliki performa yang sama baiknya atau lebih baik dibandingkan dengan metode *in silico* lain yang sudah ada seperti hubungan kuantitas struktur dan aktivitas (HKSA), pencarian kesamaan, dan 3D HKSA, serta melalui pendekatan struktur seperti *molecular docking* ligan-protein dan pemodelan farmakofor. pkCSM mengadaptasi

konsep pemindaian terputus untuk mengembangkan model prediktif properti ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas) untuk pengembangan obat. Melalui pengujian dengan program pkCSM ini dapat membantu dalam menemukan keseimbangan antara potensi, keamanan, dan sifat farmakokinetik (Pires *et al.*, 2015).

